

مقایسه اثر درمانی گیاه سویا با روش جایگزین هورمونی (HRT) در تخفیف تظاهرات علائم سندرم یائسگی

هایده سمیعی^{۱*}، سعید سینا^۲

۱- استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: کاهش هورمونهای جنسی در دوران منوپوز سبب بروز تظاهرات سندرم یائسگی می شود. عوارض مهم روش جایگزین هورمونی (HRT) باعث گردیده که استفاده از روشهای دیگری همچون فیتواستروژنها مورد توجه باشد. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات گیاه سویا با هورمون درمانی در کاهش علائم سندرم یائسگی می باشد.

مواد و روشها: ۷۳ خانم با یائسگی اخیر در ۳ گروه به مدت ۴ ماه مورد مطالعه قرار گرفتند. ۲۰ نفر در گروه اول تحت درمان (HRT) معمولی و گروههای دوم و سوم نیز به ترتیب ۲۴ و ۲۹ نفر یکی تحت رژیم ۶۰ و دیگری ۱۰۰ گرم سویا روزانه بودند. پاره ای موارد مرتبط با سندرم یائسگی شامل اختلالات خواب، گرگرفتگی، اختلالات حافظه نزدیک، اندکس رشد نسجی واژن، دیس پارونی و فشارم متوسط شریانی قبل و بعد از درمان در بیماران ارزیابی شد.

یافته ها: ۴ نفر از گروه دوم و ۹ نفر از گروه سوم بدلیل عدم ادامه درمان از مطالعه حذف شدند. پس از درمان بهبودی مشکل گرگرفتگی گروه اول، دوم و سوم به ترتیب: ۵۵٪، ۶۰٪ و ۶۵٪، مشکل خواب گروه اول ۴۰٪، دوم ۵۰٪ و سوم ۶۰٪ بوده است. ارتقاء حافظه گروه اول ۶۰٪، دوم ۴۰٪ و سوم ۶۵٪ بعد از درمان بوده است. اندیس رشد نسجی واژن گروه اول تا سوم به ترتیب: ۹۰٪، ۸۰٪ و ۵۵٪ با درمان بهتر شده است. دیس پارونی بعد از درمان در گروه اول ۴۵٪، دوم ۲۵٪ و سوم ۵۰٪ و فشار متوسط شریانی در گروه اول ۵/۶، دوم ۱/۳ و سوم ۲/۴ میلی متر جیوه کاهش یافته است. نتایج موارد بالا با هر سه نوع درمان اختلاف معنی داری با قبل درمان داشته است ($p < 0.05$). اما نوع درمانها باهم اختلاف معنی داری در بهبود علائم نداشته اند.

نتیجه گیری: سویا با کمی اختلاف توانسته همانند HRT سبب بهبود علائم سندرم یائسگی شود که با افزایش دوز مصرفی آن نتایج هم بهتر شده است. لذا با توجه به خطرات HRT استفاده از سویا جایگزین مناسبی برای تخفیف علائم یائسگی است.

واژه های کلیدی: سندرم یائسگی، سویا، جایگزین هورمونی، فیتواستروژن.

نسجی در سیستم یوروژنیتال، کاهش حافظه، افزایش بیماریهای قلبی - عروقی و بخصوص استئوپروزیس اندیکاسیونهای جدی تر این درمانها می باشند. چرا که گذر عمر عوارض زودرس را بتدریج کاهش می دهد ولی عوارض دیررس شدت می یابند(۱). مصرف

زنانی که وارد دوره منوپوز می شوند، بیشتر بدلیل علائم زودرس ناشی از کاهش هورمونهای جنسی چون گرگرفتگی، عرق شبانه و اختلالات خواب و روان خود را نیازمند درمانهای جایگزین هورمونی می بینند. ولی در واقع عوارض دیررسی چون تغییرات

خانم اهل بابل که به سرویس خصوصی جهت درمان مراجعه نموده و بطور طبیعی وارد دوران منوبوز شده بودند، انجام گرفت. تعیین آماری تعداد بیماران با توان آزمون ۸۰٪ و اطمینان ۹۰٪ محاسبه گردیده است.

تمامی خانمها با آگاهی و رضایت کامل وارد مطالعه شدند. خانمهایی که با شواهد بالینی توقف کامل سیکلهای قاعدگی بمدت بیش از ۱۲ ماه و شروع علائم گرگرفتگی، تعریق شبانه، اختلالات خواب و روان و گاهی دیس پارونی بهمره شواهد آزمایشگاهی یائسگی شامل افزایش FSH بیش از ۴۰ IU/ml مراجعه نمودند، بعنوان یائسه در نظر گرفته می شدند. موارد این مطالعه بیماری سیستمیک مانند دیابت، درگیری کلیه، کبد و بیماریهای نسج نرم نداشته و مصرف کننده سیگار نبودند و در گذشته حساسیت به مصرف فرآورده های سویا نداشته اند و همچنین از نظر سنی در شرایطی تقریباً یکسان قرار داشتند. در این مطالعه بیماران در سه گروه ۲۰، ۲۴ و ۲۹ نفره جای گرفتند، که مراجعین واجد شرایط بترتیب مراجعه بطور تصادفی انتخاب و در گروههای یک الی سه وارد مطالعه شدند گروه اول تحت هورمون درمانی معمولی شامل روزانه ۰/۶۲۵mg استروژن کونژوگه و ۲/۵mg مدروکسی پروژسترون قرار داشتند. عموم بیماران از داروهای موجود در بازار دارویی ایران استفاده نمودند. گروه دوم و سوم تحت رژیم ۶۰ و ۱۰۰ گرم دانه سویای تازه و خام قرار داشتند (۱۵).

جهت دقت تست، پیمانه ایی که دقیقاً به اندازه ۶۰ و ۱۰۰ گرم گنجایش داشتند در اختیار بیماران قرار داده شد که به همراه غذای روزانه بخاطر مطبوع تر شدن طعم سویا خورده می شد. مدت زمان کارآزمایی بالینی، ۴ ماه برای هر بیمار در نظر گرفته شد. در ابتدا و انتهای دوره درمان ۴ ماهه بیماران با شرح حال و معاینه دقیق بالینی و نیز تست پاپ اسمیر جهت بررسی Maturation (state) Examination استفاده گردید (۱۶).

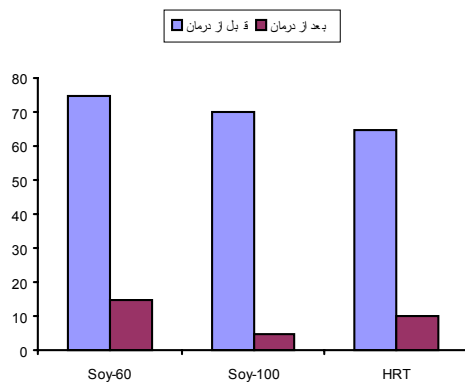
در آزمایش MI، هر گونه تاثیر هورمونی حتی ضعیف که باعث انحراف به راست در فرمول MI شود را پاسخ به درمان تلقی نمودیم. در مورد مشکل حافظه نیز بهبود در وضعیت پاسخدهی به پرسشنامه MMSE به میزان ۵ Score پاسخ به درمان در نظر گرفته شد. بیمارانی که درد و سوزش واژینال در تمامی طول تماس

طولانی مدت هورمون درمانی می تواند اثرات سوئی در ایجاد سرطان اندومتر، پستان، ترومبوآمبولی وریدی و یا سایر بیماریهای وابسته به استروژن داشته باشد (۶-۲). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که یکسری از بیماریهایی که در غربیان شایعتر است (از جمله سرطان پستان، کولون، اندومتر، پروستات و همچنین آترواسکلروز) در کشورهای شرق آسیا کمتر مشاهده می گردد که این مسئله را به مصرف فیتواستروژن هایی همچون سویا در این ملل نسبت داده اند (۷و۸). یکسری از محققین تاکید دارند که ترکیبات گیاهی فیتواستروژن با فرمول طبیعی، عوارض کمتر بخصوص از نظر ایجاد سرطان پستان و اندومتر در انسان ایجاد خواهد نمود (۹-۳و۷). اگرچه هنوز استفاده بالینی از فیتواستروژنها در ابتدای راه است، لیکن استفاده از روشهای جایگزین طبیعی در دوره یائسگی رو به تزاید است (۱۰) یکی از شناخته شده ترین فیتواستروژنها، گیاه سویا می باشد که عموماً مصارف غذایی دارد. این نوع فیتواستروژن از نظر ساختمان یک فنول است تا اینکه استروئید باشد و اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی برای گیرنده استروژن می تواند داشته باشد (۱۱و۷) دیادزین یک پیش ساز فیتواستروژنی در سویا می باشد که ایکول، ماده ای با فعالیت استروژنی ضعیف متابولیز می شود. بطور اختصاصی Isoflavon و Lignan موجود در سویا سبب پاسخ نسبی به آن می باشد (۱۲و۷).

مطالعات اخیر موید اثرات سودمند پروتئین سویا در کاهش عوارض دوران یائسگی همچون گرگرفتگی اختلال خواب، تغییرات مخاط واژن و اختلال حافظه و همچنین کاهش ریسک ابتلا به بیماریهای قلبی - عروقی می باشد (۱۴و۱۳). با توجه به اینکه کمتر به مقایسه اثرات سودمند سویا با روش جایگزین هورمونی (HRT) پرداخته شده لذا با انجام این مطالعه تلاش شده به مقایسه روش درمان جایگزین هورمونی و تجویز دو دوز مختلف از سویا بمنظور تعیین دوز مناسب تر درمان گیاهی در صورت موثر بودن، پرداخته تا پاسخ درمانی خانمهای یائسه به هر یک از روشهای درمانی فوق ارزیابی گردد.

مواد و روشها

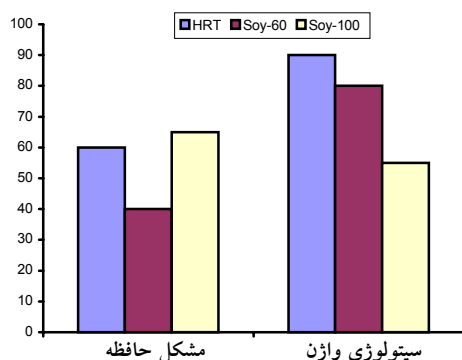
این مطالعه از نوع مداخله ای (کارآزمایی بالینی) بر روی ۷۳



نمودار ۱. میزان حضور مشکل گرگرفتگی در خانمهای یائسه

قبل و بعد از درمان

نسبت بهبودی در مورد مشکل خواب در گروه اول تا سوم به ترتیب ۴۰٪، ۵۰٪، ۶۰٪ بوده است ($p=0/765$) که اختلاف قبل و بعد درمان در گروههای اول (HRT)، دوم (soy60) و سوم (soy100) با استفاده از آزمون MC-Nemar معنی دار بوده است ($p<0/05$). نسبت پاسخ به درمان مشکل حافظه در خانمهای یائسه پس از اتمام دوره درمان در گروههای اول (HRT)، دوم (soy 60) و سوم (soy100) به ترتیب ۶۰٪، ۴۰٪، ۶۵٪ بوده است ($p=0/243$) که در این مورد نیز آزمون MC-Nemar اختلاف معنی داری را بین قبل و بعد از درمان در هر یک از گروههای نشان داده است ($p<0/05$). اندکس رشد نسجی نیز در گروههای اول تا سوم به ترتیب ۹۰٪، ۸۰٪، ۵۵٪ بهبود داشته است ($p=0/031$) (نمودار ۲).



نمودار ۲. میزان بهبودی (%) در مورد مشکل حافظه و سیتولوژی

واژن بعد از درمان در گروههای درمانی

مشکل دیس پارونی نیز پس از اتمام درمان در گروههای اول (HRT) ۴۵٪، دوم (soy60) ۲۵٪ و سوم (soy100) ۵۰٪ کاهش

جنسی را گزارش نمودند دیس پارونی داشته و چنانچه بعد از درمان این درد و سوزش از بین رفته یا بطور قابل توجهی از نظر بیمار کاهش یافته باشد بهبودی تلقی شده است. در مورد مشکل خواب، تعداد دفعات یا ساعات بی خوابی شبانه و در مورد مشکل گرگرفتگی، تعداد دفعات حمله گرگرفتگی در ۲۴ ساعت ملاک ارزیابی این مطالعه بوده است (۱۷ و ۱۸).

چنانچه بیش از دو دفعه بیداری از خواب شب یا بی خوابی بیش از نیم ساعت در میانه خواب شبانه مشکل خواب تلقی شده است و اگر دفعات بیداری به یک بار یا هیچ و مدت زمان بیداری در میانه خواب شب به کمتر از ربع ساعت تقلیل یابد بهبودی در نظر گرفته شده است. در مورد مشکل گرگرفتگی چنانچه میانگین دفعات حمله گرگرفتگی به نصف میانگین دفعات گرگرفتگی قبل از درمان تقلیل یابد بهبودی تلقی شده است. تمامی پاپ اسمیرها توسط یک پاتولوژیست مورد ارزیابی قرار گرفت. فشارخون بیمار نیز در ابتدا و انتهای دوره در چند نوبت و در وضعیت آرامش بیمار و با دستگاه فشارسنج Reishter ساخت آلمان اندازه گیری گردید.

داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمونهای آماری Chi square، t-test و MC-Nemar آنالیز گردید و مقادیر $p<0/05$ بعنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سن خانمهای گروه اول $55/8 \pm 3/9$ سال، گروه دوم $54/9 \pm 4/35$ سال و گروه سوم $57/5 \pm 9/43$ سال بود و در هیچ یک از بیماران شرکت کننده در سه گروه پس از اتمام دوره درمان عارضه خاصی مشاهده نشد. تا پایان مطالعه ۴ بیمار از گروه دوم و ۹ بیمار از گروه سوم بدلیل عدم ادامه درمان عمدتاً بخاطر عدم تحمل گوارشی و برخی عدم همکاری کافی از مطالعه حذف گردیدند. نسبت بهبودی در مشکل گرگرفتگی در گروههای اول (HRT)، دوم (soy60) و سوم (soy 100) به ترتیب ۵۵٪، ۶۰٪ و ۶۵٪ بود که مطابق آزمون chi-square این اختلاف بین گروهها معنی دار نبوده است و مطابق آزمون آماری MC-Nemar اختلاف قبل و بعد از درمان در گروههای اول، دوم و سوم در مورد مشکل گرگرفتگی از جهت آماری معنی دار نبوده است ($p<0/05$) (نمودار ۱).

بکارگیری رژیم HRT در خانمهای یائسه اندیکاسیونهای خاصی وضع نموده اند و این رژیم را در همه خانمهای یائسه جائز نمی دانند (۱۹) لذا برای کارآزمایی بالینی مداخله ای بر روی علائم زودرس بالینی یائسگی، بهتر است این مطالعات در طی دو سال اول پس از شروع دوران منوپوز انجام گیرد.

محققین پیشنهاد می کنند که خانمهای یائسه بهتر است از سویای طبیعی بدون اینکه هرگونه تغییری آزمایشگاهی در ساختمان آن ایجاد گردد استفاده نمایند (۲۱ و ۲۰) حتی یکسری از محققین عنوان نموده اند که اثرات مفیدی که از سویای طبیعی در خانمهای یائسه می توان مشاهده نمود، در ایزوفلاون استخراج شده از سویا نمی توان دید (۲۳ و ۲۲).

نتایج مطالعات متعدد نشان می دهد که مصرف سویا در بهبود علائم سندرم منوپوزال بخصوص گرگرفتگی (hot flashes) موثر است (۲۶-۲۴ و ۱۰). Mindy-s در سال ۲۰۰۳ گزارش نمود تجویز ۳۰mg/day ایزوفلاون استخراج شده از سویا و یا موجود در خود سویا حدودا ۵۰-۳۰٪ hotfashes را کاهش می دهد (۱۴). لیکن مطالعاتی عنوان نمودند تجویز ۸۰mg/day ایزوفلاون به تنهایی (استخراج شده از سویا) در کاهش علائم سندرم منوپوزال تاثیری بهتر از placebo ندارند (۲۸ و ۲۷). از طرفی Dalais-FS در مطالعه ای عنوان نمود مصرف سویا تاثیری بر فراوانی و دفعات شکایت گرگرفتگی در خانمهای یائسه ندارند (۱۲).

اما در مطالعه ما سویا مانند HRT توانسته بود بطور معنی داری سبب کاهش گرگرفتگی در بیماران مورد مطالعه شود. در این مطالعه میزان بهبود مشکل گرگرفتگی بدنبال درمان جایگزین هورمون ۵۵٪ بود که نسبت به مطالعه Jo Ann E کمتر بوده است. اگرچه مطالعات گذشته استفاده از پروتئین سویا را در کاهش گرگرفتگی موثر دانسته اند لیکن دوز مناسبی برای مصرف آن پیشنهاد نکرده اند. در این مطالعه با استفاده از دوز ۱۰۰ گرم روزانه سویا واضحا کاهش در مشکل گرگرفتگی مشاهده شد که بیشتر از سایر گروهها بوده است. این مطالعه با تحقیق Dalais-FC که عنوان کرده بود مصرف پروتئین سویا تاثیری بر فراوانی دفعات شکایت گرگرفتگی در خانمهای یائسه ندارد، همخوانی ندارد که می تواند مرتبط با طریقه مصرف سویا، نژاد افراد مورد مطالعه، نوع

داشته (p=۰/۲۳۳) که تغییرات اندکس رشد نسجی و دیس پارونی هر یک از گروهها نیز در قبل و بعد از درمان با استفاده از آزمون MC-Nemar معنی دار بوده است (p<۰/۰۵). تغییر فشار متوسط شریانی در گروههای اول (HRT)، دوم (soy60) و سوم (soy100) به ترتیب، ۵/۶، ۱/۳، ۲/۴ میلیمتر جیوه بوده است که این تغییرات در هر سه گروه با استفاده از آزمون Paired t-test معنی دار بوده است (p<۰/۰۵) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین فشارمتوسط شریانی قبل و بعد از درمان

در گروههای درمانی		
P.value	Mean±SD	گروه درمانی
HRT		
۰/۰۰۰	۱۰۵/۷۵±۲۵	قبل از درمان
	۱۰۰/۱۵±۲۳	بعد از درمان
Soy-60		
۰/۰۰۵	۱۰۷/۷±۲۳	قبل از درمان
	۱۰۰/۴±۲۲	بعد از درمان
Soy-100		
۰/۰۰۲	۱۰۲/۸±۲۴	قبل از درمان
	۱۰۰/۴±۲۳	بعد از درمان

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه از سویای طبیعی در دوزهای ۶۰ و ۱۰۰ گرم استفاده شده که در چند دوز منقسم روزانه مصرف می شده است. کلا بیماران این مطالعه حدود ۶۰٪ بهبودی علائم وازوموتوری که روی آنها مطالعه گردیده، نشان داده اند و تاثیر مثبت مصرف سویا تا حدی بوده که اختلاف معنی داری از نظر آماری با درمان HRT نداشته است. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ توسط JoannE و همکارانش منتشر گردید، گزارش شد که مصرف HRT در خانمهای یائسه منجر به کاهش حدود ۸۰-۷۰٪ علائم وازوموتور در آنها می شود (۱۹). در این مطالعه سعی شده از خانمهایی استفاده گردد که به تازگی وارد دوران منوپوز شده و از اینرو میانگین سنی آنها در حوالی نیمه دهه ششم عمر بوده است. چون مطالعات اخیر جهت

مشاهده گردید و بیشترین پاسخ به درمان در مورد مشکل دیس پارونی در گروه Soy۱۰۰ مشاهده گردید. بدین ترتیب به نظر می آید که جهت بهبود تغییرات نسجی نیاز به دوز بالایی از استروژن (یا فیتواستروژنها) می باشد.

Welty در مطالعه ای عنوان نمود که مصرف سویای تفت داده شده، فشار سیستولیک دیاستولیک را در خانمهای یائسه که فشارخون نرمال یا نزدیک نرمال دارند کاهش می دهد (۲۰) Michelle نیز در مطالعه خود بر روی ۶۰ خانم یائسه که روزانه بطور متوسط ۵۸ گرم سویای طبیعی مصرف می کردند، گزارش نمود که مصرف سویا، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک را در خانمهایی که یک فشارخون زمینه ای دارند و هم در خانمهای نرموتنسیو کاهش می دهد بطوریکه اثرات دارویی آن با داروهای آنتی هیپرتنسیو قابل مقایسه بوه است (۲۱). فیتواستروژنها همچنین با اثرات محافظتی بر آترواسکلروز و پیشگیری از دژنراسیون عروقی نیز از بروز فشارخون تا حدی پیشگیری می نمایند (۳۶) حتی فیتواستروژنها می توانند دیس فونکسیون موجود آندوتلیالی را بهبود بخشند و از این رو میانگین فشارخون شریانی را کاهش دهند. در این مطالعه مصرف روزانه ۶۰ گرم سویا، تاثیری بر فشار متوسط شریانی نداشته و اثرات درمانی سویا در این مورد با دوز ۱۰۰ گرم ظاهر گردید. نتایج مطالعه حاضر با مطالعات Welty (۲۰) و Michelle (۲۱) همخوانی دارد. شایعترین عارضه مصرف سویا عوارض گوارشی آن بصورت عدم تحمل این ماده غذایی بوده که اکثر بیمارانی که از مطالعه خارج شده اند به این دلیل ادامه نداده اند. در کارآزمایی حاضر، گیاه سویا توانست در حد قابل قبولی و تقریباً برابری با HRT پاره ای از علائم سندرم یائسگی را بهبود بخشد که این تاثیر با افزایش دوز مصرفی سویا افزوده می شود. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه بدلیل خطراتی که محققین در درمان طولانی مدت HRT عنوان نموده اند سویا نه تنها یک درمان مناسب خط دوم (پس از HRT) در خانمهای یائسه می باشد، بلکه زمان آن فرا رسیده که می تواند بعنوان درمان خط اول نیز در درمان علائم سندرم یائسگی در این گروه از خانمها مورد توجه قرار گیرد. البته برای چنین ادعایی مطالعات گسترده تر با ارزیابی آثار این درمان بر سایر عوارض یائسگی چون بروز بیماریهای

رژیم غذایی مطالعه باشد و گفته شده است که غذاهای حاوی سویای پخته یا بهرحال تغییر فرم یافته میزان فیتواستروژن کمتری دارند (۲۹). گرچه از طرفی متابولیسم فیتواستروژن ها در افراد مختلف هم فرق دارد و این خود روی تاثیر این ماده غذایی اثر می گذارد (۳۰) بطوریکه جذب آن را بین ۲۰ تا ۵۵٪ در افراد مختلف برآورد کرده اند (۳۱).

Miehelle Bridenbaker در مطالعه ای که بر روی ۶۰ خانم یائسه انجام گرفت عنوان نمود مصرف سویا در نیمی از خانمهای شرکت کننده در مطالعه منجر به کاهش مشکل خواب می شود (۲۱) ولی در مطالعه ای که Balk و همکارانش انجام دادند، گزارش گردید مصرف فیتواستروژنها (سویا)، فراوانی مشکل خواب را در خانمهای یائسه بیشتر می کند (۳۲). در حالی که در مطالعه حاضر در هر سه گروه و بخصوص گروه soy100 مشکل خواب بعد از درمان کاهش یافته است. مطالعات اولیه در مورد اثرات هورمون درمانی عنوان نمودند اختلافات شناختی و بیماری آلزایمر در خانمهایی که تحت درمان HRT هستند، کمتر دیده می شود. ولی مطالعات اخیر این مساله را تایید نکرده اند (۳۳ و ۳۴).

Ewies AA در مطالعه خود عنوان نمود که استفاده از فیتواستروژنها در دوران یائسگی، اختلال عملکرد مغزی را کاهش می دهد (۱۰). Donna Kritiz-s با مطالعه بر روی دو گروه ۲۷ نفری خانم یائسه که تحت درمان ایزوفلاون و پلاسبو بمدت ۶ ماه بودند، عنوان نمودند ایزوفلاون اثر بسیار مناسبی در بهبود عملکرد شناختی مغز دارد (۳۵).

در این مطالعه میزان پاسخ به درمان معنی داری در مورد بهبود حافظه در هر سه گروه مورد مطالعه مشاهده گردید و بیشترین پاسخ به درمان در گروه soy۱۰۰ مشاهده می گردد. مطالعه ما با مطالعه Ewies AA (۱۰) و Donna Kritiz-s (۳۵) مطابقت دارد لیکن با مطالعات اخیر که در مورد HRT شده، چندان تطابق ندارند.

Dalais-fs و همکارانش در مطالعه ای گزارش دادند در اثر مصرف سویا اندکس بلوغ (maturation index) سلولهای واژن بهبود می یابد (۱۲) در این بررسی بهبود در اندکس بلوغ سلولهای واژن (MI) و حضور واژینیت در گروه های مورد مطالعه مشاهده شد که بیشترین موارد بهبودی در سیتولوژی واژن در گروه HRT

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری خانم کیانی در گردآوری یافته ها و خانم فاطمه بنار بخاطر حروفچینی این مقاله تقدیر و تشکر می گردد.

آترواسکلروتیک، استئوپروزیس و افزایش مقاومت به انسولین و نیز عوارض درمانی چون کانسره های پستان و آندومتر با پی گیریهای طولانی مدت جهت تکمیل نتایج این مطالعه و سایر مطالعاتی که انجام گرفته ضروری به نظر می رسد.

References

1. Hurd WW, Amesse LS. Menopause in: Novak's gynecology, 13th ed, USA, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; pp: 1109-40.
2. Maclellan AH, Wilson DH, Taylor AW. Hormone replacement therapy. Prevalence, compliance and the healthy women notion. Climacteric 1998; 1: 42.
3. Burton JL, Wells M. The effects of phytoestrogens on the female genital tract. J Clin Pathol 2002; 55(6): 401-7.
4. Collaborative group on hormonal factor in breast center. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet 1997; 350: 1047-59.
5. Grady D, Wegner NK, Herington D, et al. Post menopausal hormone therapy increases risk of venous thromboembolic disease: the heart and estrogen progestin replacement study. Ann Intern Med 2000; 132: 689-96.
6. Gray D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: ameta analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-13.
7. Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. Climacteric 1998; 1(4): 302-8.
8. Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BA. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. J Nutr 2002; 132(10): 3168-71.
9. Gerber M. Protective vegtalmicronutrients and microcomponents for breast cancer. Boll Cancer 2001; 88(10): 943-53.
10. Ewies AA. Phytoestrogens in the management of the menopause up to date. Obstet Gynecol Surv 2002; 57(5): 3006-13.
11. Kim MK, Chung BC, Yo VY, Nam JH, Lee HC, Hon KB, Lim SK. Relationships of urinary phyto-oestrogen excretion to BMD in postmenopausal women. Clin Endocrinol 2002; 56(3): 321-8.
12. Dalais FS, Rice GE, Wahlavist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. Gilmacteric 1998; 1(2): 124-9.
13. Food and Administration. Food labeling: health soy protein and coronary heart disease. Fed Regist 1999; 64: 57700-33.

14. Kurzer MS. Supplement: Dietary supplement use in women: current status and future directions. *J Nutr* 2003; 13: 19835-65.
15. Philp HA. Hot flashes, a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches. *Altern Med Rev* 2003; 8(3): 284-302.
16. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed, Diagnosis and psychiatry: examination of the psychiatric patients, Baltimore, Wiliams & Wilkins 2000; pp: 775-6.
17. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
18. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flushes. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1578-83.
19. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone replacement therapy. *NEJM* 2001; 345: 34-40.
20. Welty F, Guida K, Lee K. Soy nuts lower systolic and diastolic blood pressure in hypertensive and normotensive menopausal women. *Circulation* 2002; 106: 611.
21. Miehelle Bridenbaker BS. Natural soy lowers blood pressure in post menopausal women. 75th Scientific Sessions of the American Heart Association 2002.
22. Barclay L. Soy isoflavones ineffective for vasomotor symptoms of menopause. *Menopause* 2003; 10: 147-53.
23. Penotti M, Fabio E, Bacchi Modena A, et al. Effect of soy, derived isoflavons on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertility and Sterility* 2003; 75(5): 1112-17.
24. Kronenberg F, Fugh Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 19: 137(10): 805-13.
25. Messina M, Hughes C. Efficacy of soy foods and soy bean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food* 2003; 6(1): 1-11.
26. Pinkerthn JV, Santen R. Use of alternatives to estrgen for treatment of menopause. *Minerva Endocrinol* 2002; 27(1): 21-41.
27. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DI. Isoflavone rich or isoflavone poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause symptoms during 24 weeks of treatment. Menopause* 2001; 8: 17-26.
28. Knight DC, Howes JB, Eden JA Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Clinacteric* 2001; 4: 13-18.
29. Han KK, Soares JM JR, Haidar MA, et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389-94.

30. Van Patten CH, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG. Effect of soy phytoestrogens on hot flushes in postmenopausal women with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncology* 2002; 20: 1449-55.
31. Wolters M, Hahn A. Soy isoflavones – a therapy for menopausal syndrom. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154 (13-14): 334-41.
32. Balk JL, Whiteside DA, Navs G, Deferrari E, Robert JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on post menopausal endometrium. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9(4): 238-42.
33. Grodstein F, Chen J, Pollen DA, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive function in healthy older women. *J AM Geriatr Soc* 2000; 48: 746-52.
34. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial: Alzheimer's disease cooperative study, *JAMA* 2000; 283: 1007-15.
35. Kritz Silvestein D, Von Muhlen D, Barrett Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the soy and post menopausal health in aging (SOPHIA) study. *Menopause* 2003; 10(3): 196-202.
36. Aflalo Calderon B. HRT, women and heart disease: what we need to know about prevention: *Medscape Cardiology* 2002; 6(2).